

Karlsson KW, et al. Plasma CGRP levels in migraine. *Neurology* 2026;107:e218152.

【背景・目的】片頭痛に対して CGRP 関連薬剤は高い治療効果を発揮することから、同分子が片頭痛の病態で重要な役割を担っていることは明らかである。しかしながら、個々の症例における CGRP の病態への貢献度を把握したり、CGRP 関連薬剤の有効性を予測できるようなバイオマーカーは現在のところ存在しない。本研究では、血漿中 CGRP 濃度に関して、①片頭痛患者と健常者の間で差があるのか、②片頭痛患者において、サブタイプ、病状、予防薬使用による影響があるのかといった問題を多数例で検討した。

【方法・結果】デンマーク頭痛センターで行われている REFORM 研究の一環として施行された研究で、2020 年 9 月から 2022 年 6 月までエントリーされた 18 歳以上の前兆のない片頭痛あるいは慢性片頭痛 (CM) を有する 632 名の血液サンプルを対象とした (1 名のサンプルは測定範囲外の CGRP 高値を示したため除外)。対照は 147 名の一次性頭痛疾患の病歴および家族歴のない健常者で、年齢、性別、BMI、サンプル保存期間についてマッチングさせた。肘正中皮静脈から血液を採取し、血漿中の CGRP 測定はラジオイムノアッセイ (RIA) によって行われた。主要評価項目は、血漿中 CGRP 濃度の群間差 (片頭痛患者と対照者との比較、あるいは片頭痛患者間でのサブタイプ、病状、予防薬使用の有無によるグループ間での比較) とした。最終的な解析対象になったのは、片頭痛患者 588 名と健常対象者 147 名であった (平均年齢: 片頭痛患者 43.1 ± 11.9 歳、健常対象者 41.5 ± 11.5 歳、女性割合: 片頭痛患者 88.8%、健常対象者 85.7%)。血漿中 CGRP 濃度の中央値 [4 分位範囲] は、健常対象者に比較して片頭痛患者で有意に低値であった ($125 [68-173]$ vs $151 [118-199]$ pmol/L; $p < 0.001$)。片頭痛患者間でのサブタイプ、病状、予防薬使用の有無によるグループ間比較では、いずれにおいても有意差が認められなかった。CM と反復性片頭痛 (EM) においては、それぞれ $128 (66-179)$ pmol/L と $118 (71-167)$ pmol/L であった ($p > 0.999$)。発作間欠期にある片頭痛患者のみを対象にした感度解析においても健常対象者に比較して低値であった。単変量解析では一側頭部自律神経症状、中等度以上の発作時アロディニア、不安を有する患者では CGRP 濃度が有意に高値を示したが、いずれの因子についても多変量解析では有意差が確認されなかった。なお、サンプル貯蔵機関と CGRP 濃度との間に相関性は認められなかった (Spearman $\rho = -0.032$; $p = 0.37$)。

【結論・コメント】本研究の結果は、これまでの「血漿中 CGRP 濃度は片頭痛患者で上昇している」というこれまでの報告と合致しないとなっており、血漿中 CGRP 濃度が片頭痛病態を反映するバイオマーカーとしては必ずしも有用ではないことを示している。なお、三叉神経終末や三叉神経節において局所的な CGRP 放出が生じていたとしても、その変化が末梢血中濃度に反映されるとは限らず、本研究結果は CGRP の片頭痛病態における重要性を否定するものではない。一方、片頭痛患者では CGRP に対する感受性が亢進しているために、発作間欠期では CGRP 放出のダウンレギュレーションが生じている可能性なども考えられる。今後、同様の解析が他のコホートでも行われて、データの再現性を確認することが重要であろう。